

## ACULEACIN SOLUBILIZING AGENT AND MEDICINAL COMPOSITION

Patent Number: JP5271097

Publication date: 1993-10-19

Inventor(s): ENDO TAKESHI; others: 01

Applicant(s): ASAHI CHEM IND CO LTD

Requested Patent:  JP5271097

Application Number: JP19920261285 19920930

Priority Number(s):

IPC Classification: A61K37/02; A61K9/08; A61K9/14; A61K47/26

EC Classification:

Equivalents:

---

### Abstract

---

**PURPOSE:** To obtain the subject medicinal composition useful as a prophylactic or therapeutic medicine for *Pneumocytis carini* pneumonia having an antifungal action by using a solubilizing agent for Aculeacin, containing glycyrrhizin as an active ingredient and an Aculeacin.

**CONSTITUTION:** The objective composition comprising a freeze-dried preparation which is dissolved in water on use and having antifungal activity is obtained by adding germ-free distilled water to a solubilizing agent for Aculeacin, containing glycyrrhizin such as dipotassium glycyrrhizinate as an active ingredient, and an Aculeacin such as Aculeacin Agamma, treating the solution with ultrasonic waves for 10 minutes to accelerate solubilization into a clear solution, subjecting the solution to aseptic filtration through a 0.22μm membrane filter, fractionating the filtrate into vials 1ml each and freeze-drying them. Further, when sodium salycilate or sodium benzoate is added to the composition, the solubility of the Aculeacin can be increased to give turbid-free preparations even when amino acids are further added and the mixed solution is admixed to infusion liquid.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-271097

(43)公開日 平成5年(1993)10月19日

| (51)Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号 | 序内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 61 K 37/02             | AD 2 | 8314-4C |     |        |
| 9/08                     | H    | 7329-4C |     |        |
|                          | J    | 7329-4C |     |        |
| 9/14                     | M    | 7329-4C |     |        |
|                          | E    | 7329-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数4(全13頁) 最終頁に続く

|             |                 |         |  |
|-------------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号    | 特願平4-261285     | (71)出願人 | 000000033<br>旭化成工業株式会社<br>大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号 |
| (22)出願日     | 平成4年(1992)9月30日 | (72)発明者 | 遠藤 健<br>静岡県三島市大場163-1                        |
| (31)優先権主張番号 | 特願平3-287157     | (72)発明者 | 榎原 秀夫<br>静岡県三島市中273-12                       |
| (32)優先日     | 平3(1991)10月7日   |         |  |
| (33)優先権主張国  | 日本 (JP)         |         |  |

(54)【発明の名称】 アクレアシン類の可溶化剤および医薬組成物

(57)【要約】

【構成】 本発明はアクレアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクレアシン類水性組成物またはその乾燥組成物である。また、上記組成物にアクレアシン類の可溶化を高めるための溶解補助剤としてサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加してなる組成物である。さらにまた、本発明は、上記組成物を輸液に溶解したときに白濁を防止するために、上記組成物にアミノ酸を添加してなる組成物である。

【効果】 水に難溶性であるアクレアシン類の対して、可溶化剤としてグリチルリチン類を用いることにより、安全性が高く、可溶化された水性組成物またはその乾燥組成物を提供することが可能となった。

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリチルリチン類を有効成分とするアクリアシン類の可溶化剤。

【請求項2】 アクリアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクリアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

【請求項3】 アクリアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムとを含有することを特徴とするアクリアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

【請求項4】 アクリアシン類とグリチルリチン類とアミノ酸とを含有することを特徴とするアクリアシン類水性組成物またはその乾燥組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、アクリアシン類の可溶化剤及び医薬組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 アクリアシン類は、アスペルギルス属に属する微生物により生産され、抗真菌作用を有する抗生素として知られている（特公昭59-20350号公報、特公昭59-20351号公報、特公昭59-20352号公報、特公昭59-20353号公報）。またニューモシスチス・カリニ肺炎に対する予防及び治療薬としても期待されている（特開平2-288837号公報、*Tetrahedron Letters*, 4147-4150 (1976)、*Helv. Chim. Acta.*, 62 (4), 1252-1267 (1979)）。

【0003】 しかしながら、アクリアシン類は水に極めて難溶であり、水溶液中で均一に分散し、肉眼的に完全に透明な状態になるまでに可溶化することは困難である。このため従来可溶化方法としてはアルコール、多価アルコール、コール酸類等の可溶化剤が用いられていた（特開平2-288837号公報）。これらの方法では、可溶化した後、生理食塩水等で希釈した場合、白濁することがあるので、さらに非イオン性界面活性剤、例えば、HCO-60、TWEEN-80などの添加が必要である。一方、非イオン性界面活性剤単独での可溶化は困難であった。さらに上記の界面活性剤などの溶解補助剤の添加では、安全性の面でも問題があった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 このようにアクリアシン類を可溶化するためには、アルコール、多価アルコール、コール酸類、非イオン性界面活性剤等の使用が必要であったが、安全性の面で問題があった。従って、本発明は、安全で、安定なアクリアシン類組成物の提供を目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 以上の問題点を解決すべ

く、可溶化方法について鋭意研究した結果、意外にもグリチルリチン類を可溶化剤として用いることにより、安全性が高く効率的にアクリアシン類を可溶化ができる組成物を得ることが可能となった。しかも、その組成物は保存安定性にも優れていることを見出した。

【0006】 すなわち、本発明は、グリチルリチン類を有効成分とするアクリアシン類の可溶化剤を提供するものである。また、本発明は、アクリアシン類とグリチルリチン類とを含有することを特徴とするアクリアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。本発明者は、さらに、アクリアシン類の可溶化力を高めるために溶解補助剤の検討を行ったところ、驚くべきことにサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを上記組成物に添加することにより、アクリアシン類の溶解量が著しく増量することを見出した。

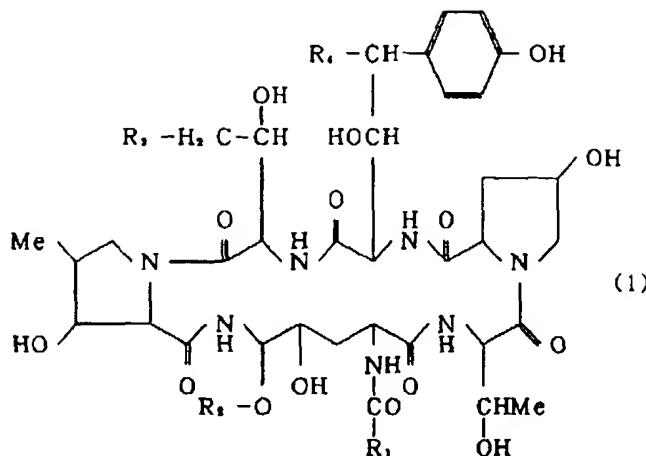
【0007】 すなわち、本発明は、アクリアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムとを含有することを特徴とするアクリアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。一般に、医薬品を投与する方法としては、静脈内、筋肉内、皮内および皮下投与などが考えられ、静脈内投与する場合、医薬品を輸液に混ぜた後、静脈内投与する方法が使用頻度の最も高い方法の一つであるが、本発明者は、さらに、上記アクリアシン類組成物の投与方法について検討を行ない、上記組成物を輸液に混ぜたところ、可溶化剤の含有量が著しく少量の場合は、混ぜた後に白濁が見られた。この白濁を防止するために、種々検討を加えた結果、上記組成物に特定のアミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン塩酸塩などを添加することにより白濁が防げることを見出した。

【0008】 すなわち、本発明は、アクリアシン類とグリチルリチン類とアミノ酸とを含有することを特徴とするアクリアシン類水性組成物またはその乾燥組成物を提供するものである。ここで本発明にいう可溶化とは、アクリアシン類が水性溶媒中で均一に分散し、肉眼的に完全に透明な状態になることをいう。この水性溶媒としては蒸留水が好適な例として挙げられる。さらにこれに適宜塩類、糖類や酸などが添加されていてもよく、これらの例として注射用蒸留水、生理食塩液、糖液、緩衝液等が挙げられる。さらに前記の水性溶媒は毒性を示さない限り水溶性有機溶媒、例えば少量のエタノール等を含んでいてもよい。本発明で水性組成物とは上記水性溶媒によりアクリアシン類が可溶化した溶液状の組成物を意味し、その水性組成物は適常法の乾燥手段により乾燥組成物として調製してもよい。

【0009】 本発明の有効成分のアクリアシン類とは一般式 (1)

## 【0010】

## 【化1】



【0011】(式中、R<sub>1</sub> -O- は長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基またはベンゼン環、ピリジン環、陰素原子、イオウ原子または窒素原子を分子中に含有してもよい有機酸残基を示し、R<sub>2</sub> は水素原子、分鍵を有してもよい低級アルキル基、ベンジル基またはアミノ基がモノ低級アルキル基またはジ低級アルキル基で置換されてもよいアミノ-低級アルキル基を示し、R<sub>3</sub> は水素原子ま

たは-CONH<sub>2</sub> 基を示し、R<sub>4</sub> は水素原子または水酸基を示す)で表される物質である。

【0012】さらに、一般式(1)において、基R<sub>1</sub> の例としては、例えば、

【0013】

20 【化2】

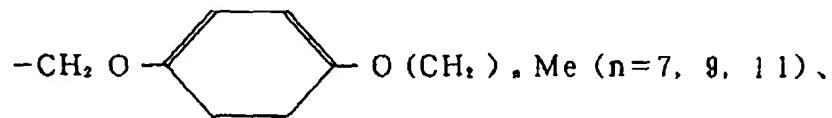
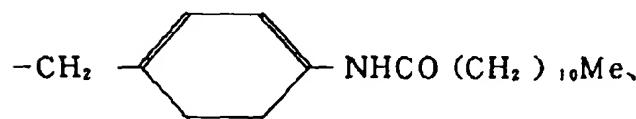
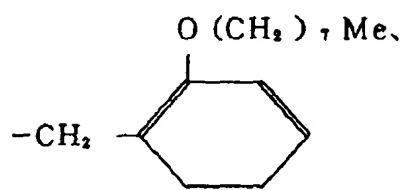
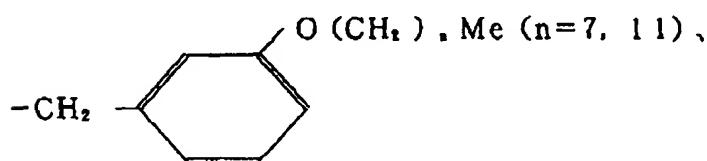
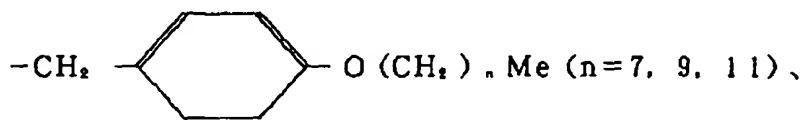
(4)

特開平5-271097

5

6

- $(CH_2)_n Me$  ( $n=10 \sim 20$ )、
- $(CH_2)_n CH=CH(CH_2)_n Me$  ( $n=7, 9, 11$ )、
- $(CH_2)_n CH=CH(CH_2)_n Me$ 、
- $(CH_2)_n CH=CH(CH_2)_n Me$ 、
- $(CH_2)_n CH=CH(CH_2)_n Me$ 、
- $(CH_2)_n CH=CHCH_2 CH=CH(CH_2)_n Me$ 、
- $(CH_2)_n CH=CHCH_2 CH=CHCH_2 CH=CHCH_2 Me$ 、
- $(CH_2)_n CH(Me)-CH_2 CH(Me)-CH_2 Me$ 、
- $(CH_2)_n NHCO(CH_2)_n Me$  ( $n=7, 10$ )、
- $(CH_2)_n NHCO(CH_2)_n Me$ 、



[0014]

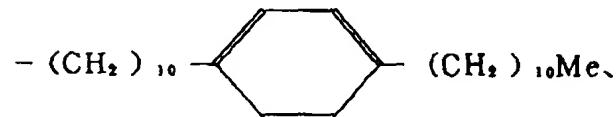
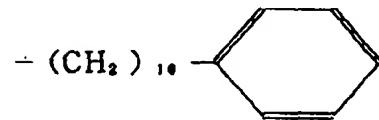
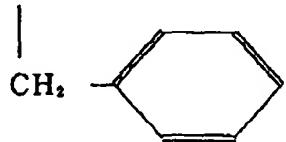
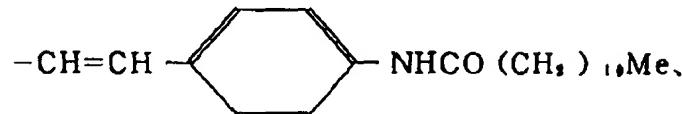
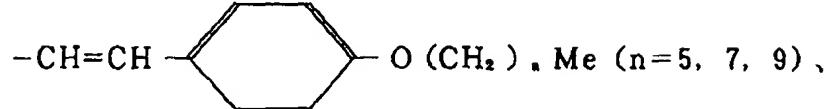
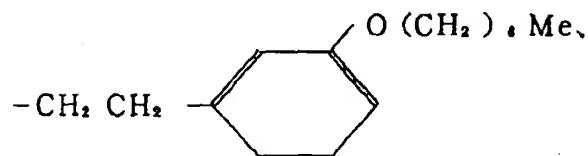
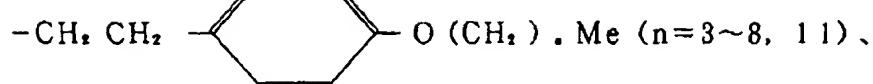
[化3]

(5)

特開平5-271097

7

8



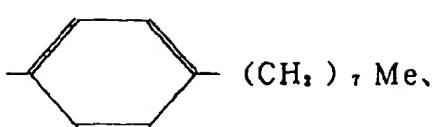
【0015】

40 【化4】

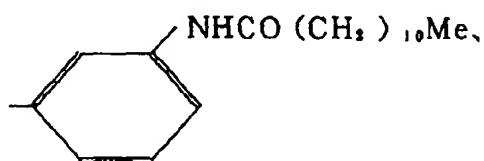
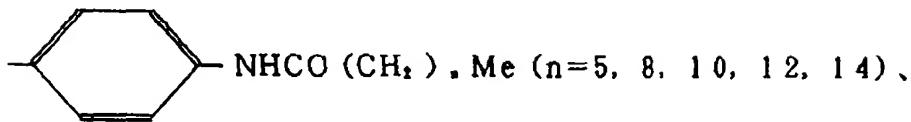
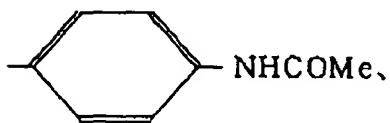
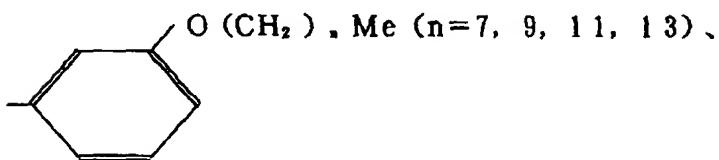
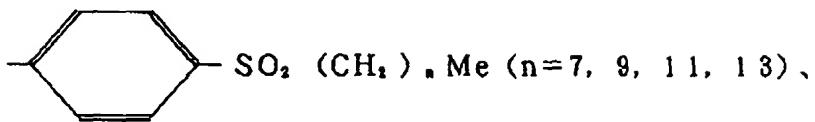
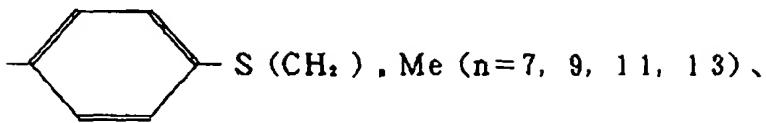
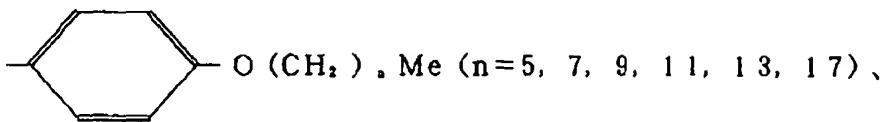
(6)

特開平5-271097

9

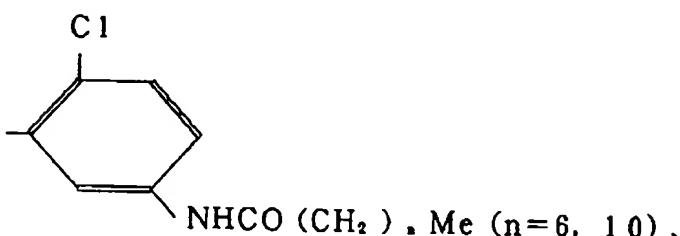
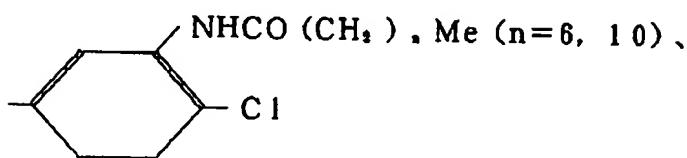
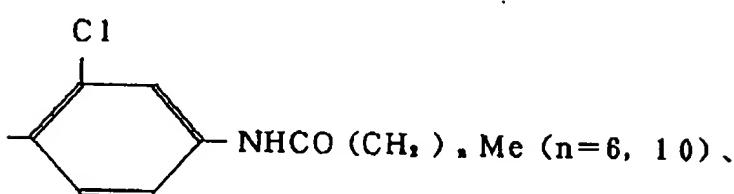
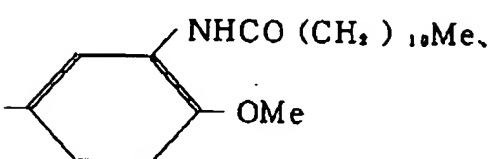
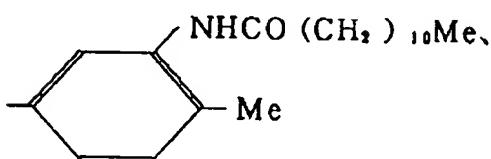
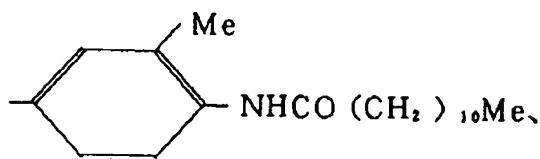
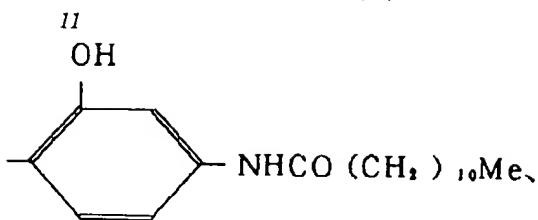


10

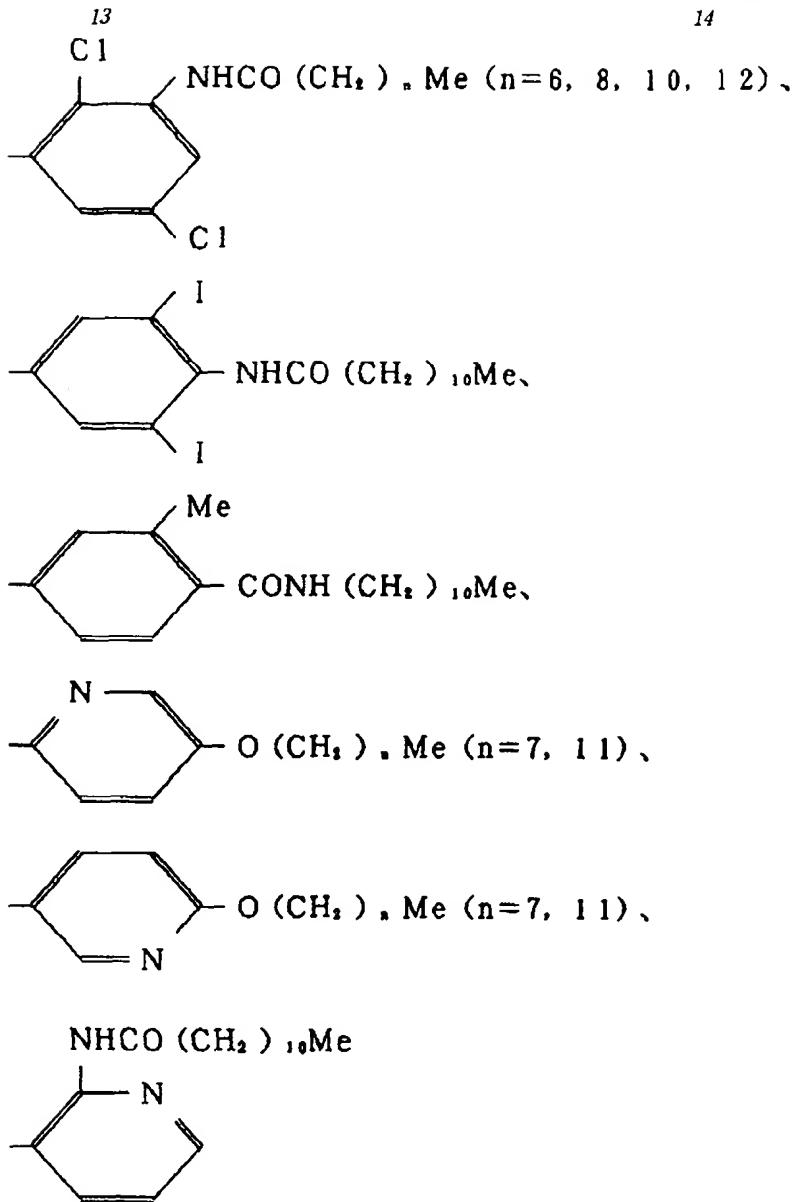


[0016]

40 [化5]



14



【0018】などが挙げられる。また、基R<sub>3</sub>の例としては、例えば水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチルなどの直鎖または分鎖状の炭素数1～6の低級アルキル基、ベンジル基、2-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、2-アミノプロピル、2-アミノブチルなどのアミノ-低級アルキル基、アミノ基がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどのモノ低級アルキルまたはジ低級アルキル基で置換された2-アミノエチル、3-アミノプロピルなどのアミノ-低級アルキル基などが挙げられる。

【0019】基R<sub>3</sub>としては、水素原子または-CO-NH<sub>2</sub>が挙げられ、基R<sub>4</sub>としては水素原子または水酸基

が挙げられる。上記一般式(1)において、R<sub>1</sub>-CO-が長鎖飽和または不飽和脂肪酸残基、例えば炭素数14～18(C<sub>14</sub>～C<sub>18</sub>)であり、R<sub>2</sub>が水素原子、R<sub>3</sub>が水素原子、R<sub>4</sub>が水素原子または水酸基であるアクリアシン誘導体が好ましく、さらに好ましい例として、R<sub>1</sub>-CO-がミリスチン酸残基(C<sub>14</sub>)、R<sub>4</sub>が水酸基で示されるアクリアシンA $\alpha$ 、R<sub>1</sub>-CO-がパルミチン酸残基(C<sub>16</sub>)、R<sub>4</sub>が水酸基で示されるアクリアシンA $\gamma$ 、R<sub>1</sub>-CO-がミリスチン酸残基、R<sub>4</sub>が水素原子で示されるアクリアシンD $\alpha$ 、R<sub>1</sub>-CO-がパルミチン酸残基、R<sub>4</sub>が水素原子で示されるアクリアシンD $\gamma$ が挙げられ、さらにR<sub>1</sub>-CO-がステアリン酸残基(C<sub>18</sub>)、R<sub>4</sub>が水素原子で示されるエキノキヤンデインC、R<sub>1</sub>-CO-がリノール酸残基(C<sub>18</sub>、2重結合2個)、R<sub>4</sub>が水酸基で示されるエキノキヤンデイン

15

Bなども好ましい例として挙げられる。

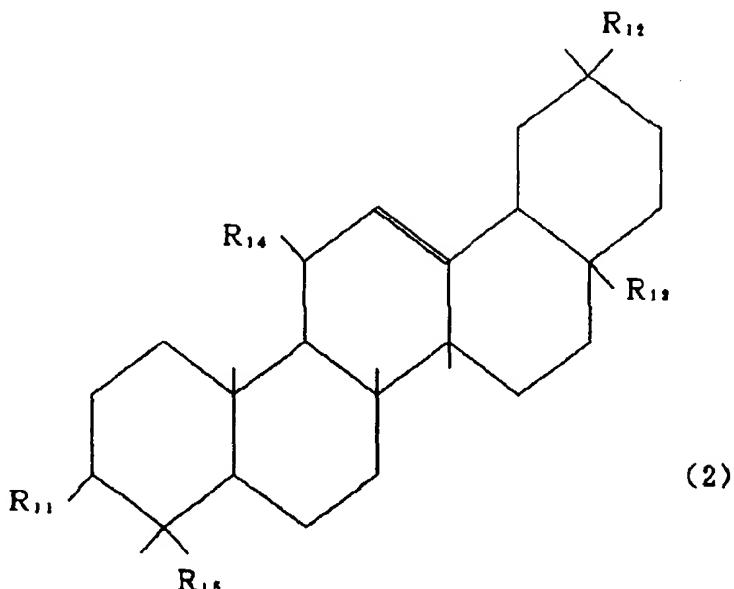
【0020】また、グリチルリチン類は、天然の甘草から抽出される成分として知られ、化粧品または甘味剤として幅広く用いられている。本発明で使用されるグリチ\*

16

\*ルリチン類とは、一般式(2)

【0021】

【化7】



【0022】(式中、R<sub>11</sub>～R<sub>15</sub>は水素原子または適宜の置換基を示す)で表される基本骨格を共通とする化合物の総称であり、これらの単一の化合物またはこれらの化合物の混合物であってもよく、具体的には18 $\alpha$ -グリチルリチン酸(上記一般式(2)におけるR<sub>11</sub>はグルクロニルーグルクロン酸残基、R<sub>12</sub>はCOOH基、R<sub>13</sub>はCH<sub>3</sub>基、R<sub>14</sub>は=O基、R<sub>15</sub>はCH<sub>3</sub>基をそれぞれ示す)、18 $\beta$ -グリチルリチン酸(同前)、18 $\alpha$ -グリチルレチン酸(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:COOH基、R<sub>13</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、18 $\beta$ -グリチルレチン酸(同前)、3 $\beta$ -グルクロニル-18 $\beta$ -グリチルレチン酸(R<sub>11</sub>:グルクロン酸残基、R<sub>12</sub>:COOH基、R<sub>13</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、カルペノキソロン(R<sub>11</sub>:COOCH<sub>3</sub>基、CH<sub>2</sub>COOH基、R<sub>12</sub>:COOH基、R<sub>13</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、デオキソグリチルレチン酸(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:COOH基、R<sub>13</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、ヘデラゲニン(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>13</sub>:COOH基、R<sub>14</sub>:水素原子、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、3 $\alpha$ -デヒドロキシグリチルレチン酸(R<sub>11</sub>=O基、R<sub>12</sub>:COOH基、R<sub>13</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、ヘデラゲニン(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>13</sub>:COOH基、R<sub>14</sub>:水素原子、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、11-オキソヘデラゲニン(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>13</sub>:COOH基、R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、オレアノール酸(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>13</sub>:COOH基、R<sub>14</sub>:水素原子、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)、11-オキソオレアノール酸(R<sub>11</sub>:OH基、R<sub>12</sub>:CH<sub>3</sub>基、R<sub>13</sub>:COOH基、R<sub>14</sub>:水素原子、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)。

30

R<sub>14</sub>=O基、R<sub>15</sub>:CH<sub>3</sub>基)およびそれらの非毒性塩などが例示される。

【0023】特に溶解性の高いグリチルリチン酸塩が好ましく、その非毒性塩としてはカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩、ヘミサクシネートなどが例示される。グリチルリチン類のカルボン酸の数により、モノ、ジ、トリ塩などとすることができ、通常、18 $\beta$ -グリチルリチン酸、同ジカリウム塩、同モノアンモニウム塩、同ジアンモニウム塩、同ジナトリウム塩、同トリナトリウム塩、18 $\beta$ -グリチルレチン酸、カルペノキソロンジナトリウムなどが好ましく使用される。本発明のグリチルリチン類とは、上記の遊離酸、塩またはこれらの混合物を包含する。

【0024】本発明の有効成分のアクレアシン類の使用量は、医薬品として有効な作用(抗菌作用、生理活性作用)を発現する量とし、一般的には成人1日あたり10mg～2g程度である。アクレアシン類とグリチルリチン類の組成比は、アクレアシン類とグリチルリチン類の種類およびその組合せにより異なり、各々のアクレアシン類が可溶化する組成比を適宜選択すればよい。例えば、通常、アクレアシンA $\gamma$ を使用する場合、その1重量部に対して、グリチルリチン酸ジカリウム塩は約1～4重量部以上、グリチルリチン酸モノアンモニウム塩では約2重量部以上で可溶化する。また、例えばアクレアシンD $\gamma$ を使用する場合、その1重量部に対して通常グリチルリチン酸ジカリウム約1重量部以上で可溶化する。

【0025】アクレアシンの溶解量は可溶化の方法を工

夫することによりさらに増加する。例えば、超音波洗浄器を使用して可溶化すると、使用時間に比例してアクリアシン類の溶解量は増加し、60分間超音波処理をした場合、アクリアシンA $\gamma$  1重量部に対してグリチルリチン酸ジカリウム塩またはグリチルリチン酸モノアンモニウム塩は約0.15重量部以上で可溶化する。

【0026】グリチルリチン類の添加量の上限はグリチルリチン類自体が澄明な溶液となる量であり、その量はグリチルリチン類の種類により異なるが、グリチルリチン酸ジカリウム塩では85g/100ml程度である。本発明の組成物の溶液の濃度は、適宜選択し得るが、例えばアクリアシン類の濃度として0.001~30%程度、グリチルリチン類濃度はアクリアシン類が可溶化するのに必要な濃度であり、例えば0.001~8.5%、好ましくは0.1~5%、さらに好ましくは0.5~2%が挙げられる。

【0027】本発明の組成物を製造するためには、例えば、上記組成のアクリアシン類とグリチルリチン類とを混合し、必要であれば、さらに公知のpH調整剤、等張化剤、安定化剤、增量剤、防腐剤等を適宜混合してもよい。混合に際しては、例えば、グリチルリチン類を前記の水性溶媒にて溶解した溶液とアクリアシン類を混合するか、アクリアシン類を分散した水性溶媒と、グリチルリチン類の乾燥または溶液を混合するか、または、それぞれの組成物の構成成分の乾燥物を直接水性溶媒に混合してもよい。

【0028】可溶化に際してその手段は特に限定されないが、前述したように超音波処理すると特に好ましく、処理時間の長さに依存して溶解量は増加する。5~120分間の処理時間が好ましいが、さらに好ましくは30~60分である。水性組成物等の溶液を調製するに際しては、滅菌状態の溶液、例えば滅菌蒸留水等を用いることが好ましい。また、0.22μmのメンブランフィルターなどによる無菌処理や、その他の加熱処理、殺菌ガス等による無菌処理を行うことが好ましい。

【0029】本発明の組成物は水性組成物あるいはその乾燥組成物のいずれでもよいが、乾燥組成物は、アクリアシン類が安定に保存されることから特に好ましい。乾燥組成物を簡単に得るには、一度水性組成物とした溶液を各種の乾燥手段により乾燥物とする方法などが挙げられる。乾燥手段としては、例えば、凍結乾燥、スプレー乾燥法、減圧乾燥などが汎用されているが、特に凍結乾燥法が好ましい。

【0030】以上の製造法を具体的に例示すると、上記の組成の各成分を滅菌蒸留水にて可溶化した後、0.22μmのメンブランフィルターにより無菌濾過し、バイアル、アンプルなどに分注するか、または凍結乾燥することにより調製し、必要により用時、注射用蒸留水などで溶解して水性組成物とすればよい。このようにして得られた本発明の水性または乾燥組成物は、注射剤として

用いられることが多いが、その他経口や経鼻投与用の製剤として使用することもできる。

【0031】本発明の組成物は安全性の高いグリチルリチン類を用いることにより、他の可溶化剤を用いる製剤よりも安全性の面で有利であり、さらに組成物中でのアクリアシン類の安定性は、乾燥状態で特に熱に対する保存安定性において優れた結果を示した。本発明においては、アクリアシン類の可溶化力を高めるために、溶解補助剤としてサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを上記組成物に添加することにより、アクリアシン類の溶解量が著しく増加する。

【0032】サリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加する場合は、グリチルリチン類1重量部に対してサリチル酸ナトリウムは0.1重量部以上、また安息香酸ナトリウムは2重量部以上添加することにより用量依存的にアクリアシン類の溶解量は増える。例えば、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して、サリチル酸ナトリウム0.2重量部添加したときのアクリアシンA $\gamma$ の溶解量は、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して約6.5重量部であるが、サリチル酸ナトリウムの添加量を5重量部にすると、アクリアシンの溶解量は約3倍の1.8重量部まで増加する。

【0033】同様に、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して、安息香酸ナトリウム2重量部添加したときのアクリアシンA $\gamma$ の溶解量は、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して約6重量部であるが、安息香酸ナトリウムの添加量を10重量部にすると、アクリアシンの溶解量は1.6重量部まで増加する。以上に述べたアクリアシン類とグリチルリチン類を含有する水性組成物またはその凍結乾燥組成物、あるいはアクリアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを含有する水性組成物またはその凍結乾燥組成物の再溶解物は透明であり、医薬品として安全に投与できるものである。

【0034】上記のアクリアシン類組成物を公知の輸液に混ぜたところ、可溶化剤の含有量が著しく少量の場合は、混ぜた後に白濁が見られる。この白濁を防止するために、特定のアミノ酸、例えばグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン塩酸塩を添加することにより白濁が防止することができる。例えば、アクリアシンA $\gamma$  1重量部に対して、グリチルリチン酸ジカリウム2重量部以下で可溶化させ、生理食塩液で50倍以上に希釈すると白濁する。このとき、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、システイン塩酸塩などのアミノ酸を、グリチルリチン酸ジカリウム1重量部に対して0.1重量部以上添加すると白濁が防止できる。

【0035】上記のアミノ酸類を、アクリアシン類とグリチルリチン類を含有する組成物に添加してもよいし、アクリアシン類とグリチルリチン類とサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを含有する組成物に添加

してもよい。アミノ酸類の添加量は、可溶化剤の種類およびその使用量により異なるが、通常は可溶化剤1重量部に対して0.1~0.5重量部あるいは水性組成物の約1~2%程度含有するように使用すればよい。アミノ酸類の添加と上記のサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムの添加順序などの限定はない。

## 【0036】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 【0037】

【実施例1】アクレアシンA $\gamma$  100mgとグリチルリチン酸ジカリウム(丸善化成社製)1000mgを取り、無菌蒸留水100mlを加え、超音波洗浄器(BRANSON社製 Type 2200型 45KHz、80W)にて10分間超音波処理し、可溶化させて澄明な溶液を得た。次いで0.22μmのメンプランフィルターにより無菌濾過後、バイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、空素置換、打栓、巻き締めし、用時溶解型凍結乾燥剤(製剤A)を得た。

\*

\*【0038】次にアクレアシンA $\gamma$  100mgとデオキシコール酸ナトリウム(シグマ社製)1000mgを取り、以下同様に処理し、凍結乾燥剤(製剤B)を得た。製剤Aおよび製剤Bを50°Cに保存し、各時点で3バイアルずつを取り出し、各々を水:アセトニトリル(48:52)1mlにて溶解して、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて、アクレアシンA $\gamma$ 含量を測定した。

## 【0039】HPLC条件

カラム: 内径4.6×150mm  
充填剤: YMC AM-302 ODS S-5 120Å (YMC社製)  
移動相: 水:アセトニトリル(48:52)  
検出: UV 220 nm  
流速: 0.8 ml/min  
試料: サンプルに移動相1mlを加え溶解後5μl注入  
結果

## 【0040】

【表1】

アクレアシンA $\gamma$ 含量の測定

| 製剤 | 可溶化剤          | 3バイアルの平均残存率(%) |          |          |
|----|---------------|----------------|----------|----------|
|    |               | 開始時            | 50°C 1週間 | 50°C 2週間 |
| A  | グリチルリチン酸ジカリウム | 100            | 79.0     | 72.6     |
| B  | デオキシコール酸ナトリウム | 100            | 31.5     | 30.0     |

【0041】表1に示したように、50°C 2週間保存後のアクレアシンA $\gamma$ 含量(残存%)は、Lot Aが72.6%、Lot Bが30.0%であり、デオキシコール酸ナトリウムで製剤化したものに比べグリチルリチン酸ジカリウムを用いて製剤化した方がはるかに熱に対する保存安定性が勝っていた。なおいずれのサンプルも水または水:アセトニトリルの添加により澄明な溶液となつた。

## 【0042】

【実施例2】アクレアシンA $\gamma$  100mgにグリチルリチン酸ジカリウム400mgを添加し、これに無菌蒸留水100mlを加え、攪拌し可溶化した後、0.22μmのメンプランフィルターで無菌濾過し、無菌的に1mlずつアンプルに分注・密閉し、水性注射剤を得た。

## 【0043】

【実施例3】グリチルリチン酸モノアンモニウム(丸善 50

化成社製)800mgに無菌蒸留水400mlを加え、水酸化ナトリウム及び塩酸を用いてpHを7.0に調製した後無菌蒸留水を加え全量を500mlとした。これにアクレアシンA $\gamma$  100mgを添加し、超音波洗浄器(10分間)によって可溶化させた後0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に5mlずつアンプルに分注し密閉した。

## 【0044】

【実施例4】アクレアシンD $\gamma$  50mgにグリチルリチン酸ジカリウム500mgを添加し、無菌蒸留水50mlを加え超音波洗浄器を利用して可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い空素充填、打栓、巻き締めし、用時溶解型製剤を得た。

## 【0045】

【実施例5】アクレアシンA $\gamma$  100mg、グリチルリ

チン酸ジカリウム600mg、マンニット400mgをとり、これに無菌蒸留水100mlを加えて攪拌し可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に1mlずつバイアルに分注し凍結乾燥を行い用時溶解注射剤を得た。

## 【0046】

【実施例6】アクリアシンAγ100mg、グリチルリチン酸ジカリウム500mg、グルコース500mgをとり、これに無菌蒸留水100mlを加えて攪拌し可溶化し、0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に1mlずつアンプルに分注した。そのうち1本をとり、注射筒で全量吸引し500mlの点滴用生理食塩液に加え、点滴用注射剤を得た。

## 【0047】

【実施例7】アクリアシンAα40mgとグリチルリチン酸ジカリウム160mgをとり、無菌蒸留水40mlを加えて攪拌し可溶化し、0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に1mlずつバイアルに分注し凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0048】

【実施例8】アクリアシンDα40mgとグリチルリチン酸ジカリウム400mgをとり、無菌蒸留水100mlを加え、超音波洗浄器を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、空素充填、打栓、巻締めし、用時溶解注射剤を得た。

## 【0049】

【実施例9】アクリアシンAγ500mgとグリチルリチン酸ジカリウム200mgをとり、無菌蒸留水20mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに0.5mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0050】

【実施例10】アクリアシンAγ1500mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びサリチル酸ナトリウム500mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに0.5mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0051】

【実施例11】グリチルリチン酸モノアンモニウム(丸善化成社製)100mgに無菌蒸留水8mlを加え、水酸化ナトリウム及び塩酸を用いてpHを6.0に調製した後無菌蒸留水を加え全量を10mlとした。これにアクリアシンAγ1000mgを添加し、超音波洗浄器(60分間)によって可溶化させた後0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的に0.5mlずつアンプルに分注し密閉した。

## 【0052】

【実施例12】アクリアシンAγ500mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及び安息香酸ナトリウム500mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに0.5mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。

## 【0053】

【実施例13】アクリアシンAγ250mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びアスパラギン酸10mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。このバイアル1本をとり無菌蒸留水1mlを加えて溶解し、これを生理食塩液50ml中に混合し透明な点滴用製剤を得た。

## 【0054】

【実施例14】アクリアシンAγ230mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びグルタミン酸10mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。このバイアル1本をとり無菌蒸留水1mlを加えて溶解し、これを生理食塩液50ml中に混合し透明な点滴用製剤を得た。

## 【0055】

【実施例15】アクリアシンAγ220mg、グリチルリチン酸ジカリウム100mg及びシステイン塩酸塩10mgをとり、無菌蒸留水10mlを加え、超音波洗浄器(60分)を用いて可溶化した。0.22μmのメンプランフィルターにて無菌濾過後、無菌的にバイアルに1mlずつ分注し、凍結乾燥を行い、用時溶解注射剤を得た。このバイアル1本をとり無菌蒸留水1mlを加えて溶解し、これを生理食塩液50ml中に混合し透明な点滴用製剤を得た。

## 【0056】

【発明の効果】水難溶性であるアクリアシン類に対して、可溶化剤としてグリチルリチン類を用いることにより、安全性が高く可溶化された水性組成物またはその乾燥組成物を提供することが可能となった。さらに、本発明の組成物はアクリアシン類の保存安定性に優れている。また、上記組成物にサリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムを添加することにより、アクリアシン類の溶解量を増加させることができた。さらに、アミノ酸類を添加することにより輸液に混注しても白濁しない製剤を得ることが可能となった。

フロントページの続き

|                 |      |          |     |        |
|-----------------|------|----------|-----|--------|
| (51) Int. Cl. 5 | 識別記号 | 庁内整理番号   | F 1 | 技術表示箇所 |
| A 61 K 47/26    | G    | 7433-4C  |     |        |
| // C 07 K 7/56  |      | 7306-4II |     |        |
| C 07 K 99:00    |      |          |     |        |